

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

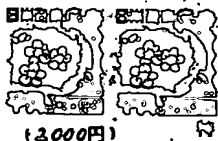
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.



(2,000円)

特許 (ハ)

昭和57年1月23日

特許庁長官

1. 発明の名称

ピリジン誘導体の製造法

2. 発明の概要

オキサリニルヒスチジン誘導体の製造法

大阪府大阪市住吉区西成町1の103

田 田 三

(ほか1名)

3. 特許出口人 氏名 551

大阪府大阪市東区江島町3丁目1番地

(193) 株式会社

代表者 吉 田 一 郎

4. 代理人 氏名 553

大阪市東区江島町3丁目1番地

株式会社 (電話 06-458-5861)

弁理士 (6703) 岩 崎 光

5. 特許料の目録

(1) 特許料

1/2

(2) 委任状

1/2

(3) 特許料

1/2

50 001570

方式
特許

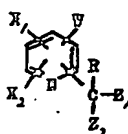
明 細 書

1. 発明の名称

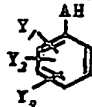
ピリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

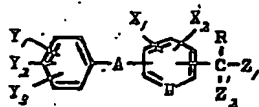
一般式 (I) で示される化合物またはそのN-オキシドに一般式 (II) で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付して一般式 (III) で示される化合物またはそのN-オキシドを得ることを特徴とするピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、A は炭素または窒素を表わし、R は水素

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特許番号 51-80862

② 公開日 昭51. (1976) 7.15

③ 特願昭 50-1470

④ 出願日 昭49. (1974) 12.24

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5647 44

7506 44 5647 44

5647 44

5647 44

⑤ 日本分類

16 E431
J0 9/100.01
J0 H22
J0 H24
J0 H111.5

⑥ Int.Cl.

C07D213/624
A61K 31/44

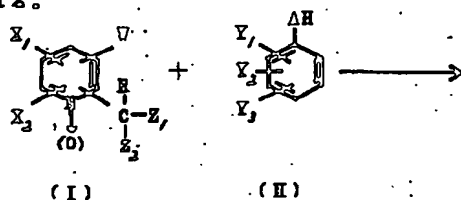
またはアルキル基を表わし、Rはハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または側基が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2個以上が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁およびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、Z₃は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わす。

3. 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

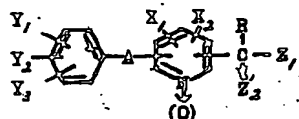
本発明方法の原料はニトロもしくはハロゲンピ

リジン誘導体またはそのエーオキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェノキシリジン誘導体またはチオフェニルリジン誘導体あるいはそれらのエーオキシドを得る点にあり、下図の一般式によつて示される。



(I)

(II)



(III)

(式中、Δは環置または環置を被し、Rは水素またはアルキル基を被し、Wはハロゲンまたは2位もしくは多位のニトロ基を被し、Xおよび

X₂はそれぞれ水素、アルキル基または芳香族基を被し、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水素基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲン被し、これらの任意の3個の環置が結合して環置または芳香族基を形成してもよく、ZおよびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を被し、Z₂は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を被す。)

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で環置されまたはエステル化されていてもよいマロン酸またはそのマロン酸のα位がアルキル基で環置されていてもよいマロン酸を有し、かつその任意の位がハロゲン(例えば、臭素、塩素、炭素など)で環置されているかまたはその2位もしくは多

位がニトロ基で環置されているリジン誘導体またはそのエーオキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるリジン誘導体またはそのエーオキシド(I)は上記したようなマロン酸をリジン環の任意の位に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で環置されているが、その上に同一または相異なる1〜3個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で環置されていてもよいし、リジン環がベンゼン環のような芳香族環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水素基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、臭素、臭素、炭素、炭素など)から選ばれる同一または相異なる1〜3個の環置基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香族環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を結合環として有していてもよい。

本発明方法は結合性物質(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にリジン誘導体またはそのエーオキシド(I)にフェニル化合物(II)を結合させるとにより実施される。反応は溶媒存在下あるいは不溶媒存在下(例えば、リジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノール、

ールなど)中、空孔ないし結晶の融点温度の測定において実施される。なお、フェノールを反応に供する場合に溶媒として二酸化炭素、四塩化炭素などの全量溶媒を用い反応を促進することを有効してもよい。また凝状の原料化合物を用いる場合には反応温度とかなきせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのローオキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を採用すればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて実施または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム類などに溶法に従って変換することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのローオキシド(I)ならびにその塩は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するとき、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐剤、塗布剤などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の典型的例を示す。

実施例1

ジエチル(2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)マロネート330、4-イソブチルフェノール130および炭酸カリウム165)をジメチルホルムアミドに溶解し、かき混ぜながら130℃で6時間反応させる。反応液を攪拌器に氷水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

では、上記加水分解処理に続いて脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの溶媒手配によりカルボキシ基/の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてローオキシドを用いるがローオキシドを目的化合物としない場合は各工程の前段で還元処理し対応するピリジン誘導体に変換することを有効すればよく、また逆にローオキシドを所望する場合は還元脱炭酸反応に付せばよい。またベンゼン系上あるいはピリジン系上の脱炭酸が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのローオキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分留、結晶または再結晶などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエチル(2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロネート18.5gを得る(収率63%)。mp₁₈ 145-165℃。

本品を30%水酸化カリウム水溶液90%とエタノール90%の溶液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗滌する。溶媒液で処理後残渣で再び回収し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後残渣を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロン酸14.4gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後水酸化ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗滌する。残渣で再び回収後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物 γ が得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶すると γ 77~78°Cの結晶として γ -(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)プロピオン γ が得られる。

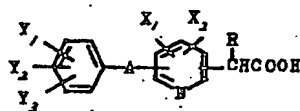
実施例3

ジエチル(2-メチル-2-(6-クロロ-3-ピリジル)マロネート γ 7/8、フェノール γ 0.3g、炭酸カリウム粉末 γ gおよび酸化銅 γ 2gの7/8をピリジン40gに懸濁し、かきまぜながら160°Cで16時間反応させる。冷却後濾過し、残渣をベンゼンで洗淨し濾液およびベンゼン洗液を合し、溶媒を留去する。残渣にベンゼンを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、10%稀塩酸および水で順次洗淨し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、溶媒を留去するとジエチル(2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)マロネート γ を油状物として得る。本品を以下実施例1と同様に処理すると γ -(6-フェノ

キシ-3-ピリジル)プロピオン γ の油状物 γ 7を得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をすると γ 73~74°Cを示す。

実施例3-79

実施例1または2と同様にして下記の化合物を得る。なお、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 の例は γ -Clとはベンゼン環の4位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 の例はピリジン環上の置換基を表わす。 γ -Oは例えは γ -Oはピリジン環の2位がエーテル結合をしていることを表わす。固点の欄においては例えは CaH_2O はカルシウム塩水合物を表わす。



(以下余白)

固点 °C	Y_1	Y_2	Y_3	X_1	X_2	γ	固点 °C
1	H	H	H	Cl	H	0	70-72
2	H	H	H	Cl	H	0	73-75
3	H	H	H	Cl	H	0	76-78
4	H	H	H	Cl	H	0	79-81
5	H	H	H	Cl	H	0	82-84
6	H	H	H	Cl	H	0	85-87
7	H	H	H	Cl	H	0	88-90
8	H	H	H	Cl	H	0	91-93
9	H	H	H	Cl	H	0	94-96
10	H	H	H	Cl	H	0	97-99
11	H	H	H	Cl	H	0	100-102
12	H	H	H	Cl	H	0	103-105
13	H	H	H	Cl	H	0	106-108
14	H	H	H	Cl	H	0	109-111
15	H	H	H	Cl	H	0	112-114
16	H	H	H	Cl	H	0	115-117
17	H	H	H	Cl	H	0	118-120
18	H	H	H	Cl	H	0	121-123
19	H	H	H	Cl	H	0	124-126
20	H	H	H	Cl	H	0	127-129
21	H	H	H	Cl	H	0	130-132
22	H	H	H	Cl	H	0	133-135
23	H	H	H	Cl	H	0	136-138
24	H	H	H	Cl	H	0	139-141
25	H	H	H	Cl	H	0	142-144
26	H	H	H	Cl	H	0	145-147
27	H	H	H	Cl	H	0	148-150
28	H	H	H	Cl	H	0	151-153
29	H	H	H	Cl	H	0	154-156
30	H	H	H	Cl	H	0	157-159
31	H	H	H	Cl	H	0	160-162
32	H	H	H	Cl	H	0	163-165
33	H	H	H	Cl	H	0	166-168
34	H	H	H	Cl	H	0	169-171
35	H	H	H	Cl	H	0	172-174

固点 °C	Y_1	Y_2	Y_3	X_1	X_2	γ	固点 °C
36	H	H	H	Cl	H	0	175-177
37	H	H	H	Cl	H	0	178-180
38	H	H	H	Cl	H	0	181-183
39	H	H	H	Cl	H	0	184-186
40	H	H	H	Cl	H	0	187-189
41	H	H	H	Cl	H	0	190-192
42	H	H	H	Cl	H	0	193-195
43	H	H	H	Cl	H	0	196-198
44	H	H	H	Cl	H	0	199-201
45	H	H	H	Cl	H	0	202-204
46	H	H	H	Cl	H	0	205-207
47	H	H	H	Cl	H	0	208-210
48	H	H	H	Cl	H	0	211-213
49	H	H	H	Cl	H	0	214-216
50	H	H	H	Cl	H	0	217-219
51	H	H	H	Cl	H	0	220-222
52	H	H	H	Cl	H	0	223-225
53	H	H	H	Cl	H	0	226-228
54	H	H	H	Cl	H	0	229-231
55	H	H	H	Cl	H	0	232-234
56	H	H	H	Cl	H	0	235-237
57	H	H	H	Cl	H	0	238-240
58	H	H	H	Cl	H	0	241-243
59	H	H	H	Cl	H	0	244-246
60	H	H	H	Cl	H	0	247-249
61	H	H	H	Cl	H	0	250-252
62	H	H	H	Cl	H	0	253-255
63	H	H	H	Cl	H	0	256-258
64	H	H	H	Cl	H	0	259-261
65	H	H	H	Cl	H	0	262-264
66	H	H	H	Cl	H	0	265-267
67	H	H	H	Cl	H	0	268-270
68	H	H	H	Cl	H	0	271-273
69	H	H	H	Cl	H	0	274-276
70	H	H	H	Cl	H	0	277-279
71	H	H	H	Cl	H	0	280-282
72	H	H	H	Cl	H	0	283-285

特開 昭51-80862(5)

△前記以外の発明者

キシメチル ヒガリカチヨウ
大阪府堺市東区八木町808の55
ヒロセ カツ
広 田 己

73	3-4-ベンゾ 2-NO 3-NO 5-NO 3-NO 4-NO 5-NO 2-NO 3-NO 5-NO 2-NO 4-NO 5-NO 2-NO 4-NO 6-NO 3-NO 4-NO 5-NO	H	6-0	H	H	3	NO 1205~1315
74	2-NO 3-NO 5-NO 3-NO 4-NO 5-NO 2-NO 3-NO 5-NO 2-NO 4-NO 5-NO 2-NO 4-NO 6-NO 3-NO 4-NO 5-NO	H	2-0	H	H	4	NO 1255~1268
75	3-NO 4-NO 5-NO 2-NO 3-NO 5-NO 2-NO 4-NO 5-NO 2-NO 4-NO 6-NO 3-NO 4-NO 5-NO	H	2-0	H	H	4	NO 1265~1278
76	2-NO 3-NO 5-NO 2-NO 4-NO 5-NO 2-NO 4-NO 6-NO 3-NO 4-NO 5-NO	H	6-0	H	H	3	NO 1285~129
77	2-NO 3-NO 5-NO 2-NO 4-NO 5-NO 2-NO 4-NO 6-NO 3-NO 4-NO 5-NO	H	6-0	H	H	3	NO 1315~14
78	2-NO 3-NO 5-NO 2-NO 4-NO 5-NO 2-NO 4-NO 6-NO 3-NO 4-NO 5-NO	H	6-0	H	H	3	NO 1355~136
79	3-NO 4-NO 5-NO	H	6-0	H	H	3	NO 1555~156

上記表中で用いられる記号は下記の意味を要する。

Ho:ノチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基
Ac:アセチル基 Am:アニリノ基 d:分断炭
Ca:カルシウム基 Al:アルミニウム基

AN-2-AN [e]

手続修正
△意見書に代えて

昭和50年3月15日

特許庁長官 閣下

1 事件の表示 昭和50年特許出願 1570 号

2 発明の名称

ポリジメチルシロキサン樹脂の製造法

3 修正をする旨

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道徳町3丁目1番2号地

名称 (193) 紅屋製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4 代理人

住所 大阪府大阪市東区道徳町3丁目1番2号地 特許表示変更係出願

紅屋製薬株式会社 特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩 崎 光

△特許出願日の日付 昭和 年 月 日

△修正の対価

明細書の発明の詳細な説明の□

△修正の内容

(1)明細書1/1頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「炭化合物のカルシウム塩/水和物は中/46~48℃を示す。」

(2)明細書1/2頁4行目の「実施例3-79」を「実施例3-85」に訂正する。

(3)明細書1/3頁の表に実施例79に代えて、本修正の4頁に示す「実施例80~85」を挿入する。

(4)明細書1/5頁下から5行目と4行目の間に、「Pr:プロピル基 Bo:ブチル基」を挿入する。

(5)明細書1/5頁下から3行目と2行目の間に、下記の文を挿入する。

「実施例8-87

実施例/または2と同様に反応処理し下記の化合物を得る。

2-(2-フェノキシ-4-ビジール)プロピオン酸N-オキレド 中/100~101℃(分昇)。

2-[6-(4-クロロフェニル)-3-ピ
リジン]プロピオン酸N-オキシド 甲/86~
187℃。

(以下余白)

80	4-1-P ^r	H	H	6-0	H	H	3	M ^o	89~91
81	4-P ^r	H	H	6-0	H	H	3	M ^o	82-83, C ₆ H ₅ O / 48~50
82	4-1-B ^a	H	H	6-0	H	H	3	M ^o	112~113
83	4-2-B ^a	H	H	6-0	H	H	3	M ^o	67~71
84	4-B ^a	H	H	6-0	H	H	3	M ^o	C ₆ H ₅ O / 40~42
85	2-1-B ^a	H	H	6-0	H	H	3	M ^o	C ₆ H ₅ O / 4~19 (d)

上